

がん幹細胞研究プログラム

遺伝子・染色体構築研究分野

<研究スタッフ>

教授：平尾敦

助教：田所優子、星居孝之

日本学術振興会特別研究員：大塩貴子

大学院生（博士課程）：守護晴彦、上間徳之、田中慎吾、Mohamed Ali、

山田大祐、笠田篤郎

技術補佐員：田村恭子、澤和恵

技能補佐員：竹上美也子

<研究概要>

当研究分野では、①幹細胞自己複製および分化制御メカニズムを理解すること、②幹細胞制御という観点から、がんの発生や動態制御メカニズムを理解することを目標に研究を進めている。これらの知見に基づいて③新規がん治療法の開発を模索している。具体的な研究対象は以下の通りである。

<2011年度の主な研究成果、進行状況と今後の計画>

1) mTOR を中心とした栄養シグナルと幹細胞制御

我々は、「幹細胞システムを取り巻く栄養環境が新たなニッチシグナルとなり得るのではないか」と考え、栄養エネルギーセンサーとして知られている **mTOR 複合体 1** の機能解析に取り組んできた。その結果、**mTOR 複合体 1** を中心としたシグナルが、造血幹細胞の細胞周期（静止状態）および幹細胞機能を大きく変動させる因子として機能していることを見出した。さらに、本複合体活性制御は、正常および悪性組織でその役割が異なるものの、どちらにおいても、幹細胞特性を理解する上で、重要な鍵となることを見出した（論文投稿中）。さらに、白血病サンプルを用いて網羅的リン酸化蛋白解析（慶應義塾大学先端生命科学研究所との共同研究）を行い、白血病細胞における **mTOR 複合体 1** 欠損状態でのリン酸化変動蛋白の解析を通して、白血病の生存に必須分子を見出した。また、栄養環境シグナルとして **mTOR 複合体 1** の活性制御に関わる **AMPK**、**LKB**、**Rheb**、オートファジーなどの解析を進めた。これら一連の研究から **mTOR** を中心としたシグナルが、がんと幹細胞の接点を支える重要な因子であると考えられ、「幹細胞と栄養環境」という新たな研究領域を開拓し、白血病治療戦略の新たな方向性を模索したいと考えている。

2) FOXO と治療耐性

フォークヘッド転写因子 **FOXO3a** は、正常造血幹細胞とともに慢性骨髄性白血病幹細胞の維持に必須であり、治療抵抗性解除の鍵分子となることを見出し、研究を進め

てきた。最近、他の複数のグループより、FOXO 経路が急性骨髄性白血病幹細胞未分化性維持や急性リンパ性白血病治療耐性で重要な役割を果たしていることが示された。さらに、大規模な白血病患者検体解析から、その活性亢進が予後不良因子となることも報告された。これらの知見より、FOXO3a 活性あるいは FOXO3a の活性調節因子を阻害することにより、白血病幹細胞を標的とした新たな治療薬の開発の可能性が考えられた。そこで、急性骨髄性白血病を対象に、プロテオミクス解析を中心とした手法で、白血病幹細胞における FOXO3a 活性調節因子の特定に取り組んでいる。また、これらの標的分子を用いて、ハイスループットスクリーニング、インシリコ、ペプチド、蛋白結晶構造解析などのアプローチから、治療抵抗性解除を目指した新規治療薬の開発に取り組んでいる（文部科学省次世代がん研究戦略推進プロジェクト研究）。

3) 脳腫瘍の発生メカニズムと抗がん剤耐性機構

グリオブラストーマは、PI3K-AKT 活性化、Ras 活性化、p53/INK4a/ARF 機能欠損などが原因で発生する予後不良悪性腫瘍である。本腫瘍病態を理解するため、様々なマウスモデルを用いてグリオブラストーマモデル（EGFR, Ras, Ink4a/Arf 欠損、Pten 欠損）を構築した（Cancer Res. 2011）。また、数種類のタイプに分類される患者由来グリオブラストーマ細胞（東京大学、オハイオ州立大学との共同研究）を用いてヒト脳腫瘍における解析も同時に進めている。主な研究対象分子は、造血系と同様に、AKT, mTOR シグナルであり、加えて Notchなどを解析している。一方で、TGFβ などの環境因子が神経幹細胞分化と発がんに関連することも判明し、動物モデルで検証を進めている。

4) 核小体分子 Nucleostemin の腫瘍動態における役割

本年度は、障害時肝臓再生における役割について解析を進めた。その結果、肝切除時の肝細胞再生に加え、薬剤による重度肝障害時に見られる肝細胞および胆管系の双方へ分化能をもつ oval cell における発現を認め、肝再生での多様な役割を見出した（投稿中）。本分子は、発がんや悪性進展に重要な機能を持つ可能性があり、ヒト腫瘍病理組織、マウスがんモデルで検証中である。

< 発表論文 >

原著論文

(研究室主体)

1. Muraguchi T, Tanaka S, Yamada D, Tamase A, Nakada M, Nakamura H, Hoshii H, Ooshio T, Tadokoro Y, Naka K, Ino Y, Todo T, Kuratsu J, Saya H, Hamada J, Hirao A. NKX2.2 suppresses self-renewal of glioma-initiating cells. *Cancer Res.* 71:1135-45, 2011.

(共同研究)

2. Kurebayashi Y, Nagai S, Ikejiri A, Ohtani M, Ichiyama K, Baba Y, Yamada T, Egami S, Hoshii T, Hirao A, Matsuda S, Koyasu S. PI3K-Akt-mTORC1-S6K1/2 axis controls Th17 differentiation by regulating Gfi-1 expression and nuclear translocation of ROR γ . *Cell Reports*, in press
3. Su Y, Hao Z, Hirao A, Yamamoto K, Lin W, Young A, Duncan GS, Wakeham A, Philipp LA, Murakami K, Ohashi PS, Mak TW. 14-3-3sigma regulates B-cell homeostasis through stabilization of FOXO1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:1555-60, 2011
4. El Ghamrasni S, Pamidi A, Halaby MJ, Bohgaki M, Cardoso R, Li L, Venkatesan S, Sethu S, Hirao A, Mak TW, Hande MP, Hakem A, Hakem R. Inactivation of chk2 and mus81 leads to impaired lymphocytes development, reduced genomic instability, and suppression of cancer. *PLoS Genet.* 7:e1001385, 2011
5. Sampetean O, Saga I, Nakanishi M, Sugihara E, Fukaya R, Onishi N, Osuka S, Akahata M, Kai K, Sugimoto H, Hirao A, Saya H. Invasion precedes tumor mass formation in a malignant brain tumor model of genetically modified neural stem cells. *Neoplasia.* 13:784-91, 2011.
6. Motohara T, Masuko S, Ishimoto T, Yae T, Onishi N, Muraguchi T, Hirao A, Matsuzaki Y, Tashiro H, Katabuchi H, Saya H, Nagano O. Transient depletion of p53 followed by transduction of c-Myc and K-Ras converts ovarian stem-like cells into tumor-initiating cells. *Carcinogenesis.* 32:1597-606, 2011

総説

1. Naka K, Hirao A. Maintenance of genomic integrity in hematopoietic stem cells. *Int J Hematol.* 93:434-9, 2011.

2. Naka K, Hoshii T, Tadokoro Y, Hirao A. Molecular pathology of tumor-initiating cells: lessons from Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Pathol Int.* 61:501-8, 2011.
3. 平尾 敦：発がんシグナルパラドックス 細胞工学 31:42-47, 2012
4. 平尾 敦：幹細胞標的治療と腫瘍マーカー：慢性骨髄性白血病幹細胞と BCR-ABL1 遺伝子 カレントセラピー 29:31-35, 2011
5. 平尾 敦：チロシンキナーゼ阻害剤は CML 幹細胞を根絶できるか？血液内科 63:248-253, 2011
6. 田所 優子, 平尾 敦：“組織幹細胞システムにおける幹細胞ニッチ” 再生医療, Vol.10, No.4, pp58-59, 2011.
7. 平尾 敦：癌研究フロンティア—癌幹細胞、臨床検査 55:433-439, 2011
8. 平尾 敦：白血病幹細胞を標的とした新たな治療法の開発 臨床血液 52:484-9, 2011
9. 平尾 敦：がん分子標的療法時代のがん幹細胞研究、実験医学増刊号29:3385, 2011
10. 平尾 敦：白血病幹細胞の治療抵抗性メカニズムとその克服に向けた取り組み 医薬ジャーナル 47:98, 2011
11. 仲一仁、平尾 敦：CML幹細胞の制御メカニズム、Annual Review 血液 8, 2011
12. 平尾 敦：“幹細胞らしさ”を支える代謝システム 細胞工学、30:47-51, 2011
13. 仲一仁、平尾 敦：がんの“幹細胞らしさ”と治療抵抗性のメカニズム、実験医学増刊号 29:276, 2011

<学会発表>

1. Hirao A: Molecular mechanisms of the maintenance of normal and leukemia stem cells mediated by PI3K-AKT pathway. USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop, February 24-27, 2011, Hayama.
2. Hirao A: Roles of PI3K-AKT signaling in the maintenance of stem cell properties in normal hematopoiesis and leukemia, G0 symposium, Oct.24, 2011, Okinawa
3. 平尾 敦：PI3K-AKT シグナルによる白血病幹細胞動態制御メカニズム 第15回造血器腫瘍研究会平成23年2月22日、奈良
4. 平尾 敦：PI3K-AKT シグナルによるがん幹細胞制御機構の解明と治療戦略、日本がん分子標的治療学会 平成23年6月25日、東京
5. 平尾 敦：mTOR シグナルと白血病幹細胞、新学術領域「癌幹細胞」班会議、平成23年9月10日、福岡
6. Hirao A: Role of PI3K-AKT signals in the maintenance of stem cells in normal hematopoiesis and leukemia 第84回日本生化学会、平成23年9月24日、京都
7. Hirao A: Molecular mechanisms regulating maintenance of leukemia stem cells by PI3K-AKT pathway 第70回日本癌学会 平成23年10月3日、名古屋
8. 平尾 敦：白血病治療抵抗性と幹細胞制御 第16回分生研シンポジウム 平成23年10月12日、東京

9. 平尾 敦：白血病治療的抵抗性メカニズムと幹細胞、第31回日本炎症・再生医学会、北海道大学遺伝子病制御研究所 共同研究集会 平成23年9月7日、札幌
10. Hoshii T：Roles of mTORC1 signaling in normal hematopoiesis and leukemogenesis、USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop, February 24-27, 2011, Hayama.
11. 星居孝之、畠山朋樹、田所優子、仲一仁、大塩貴子、村口輝之、平尾敦：Rapamycin inhibits initiation of T-ALL induced by activation of oncogenic K-ras、日本分子生物学会第11回春季シンポジウム、平成23年5月25-26日、金沢
12. 星居孝之：mTOR 複合体1 (mTORC1) を介した骨髄系細胞分化制御機構の解明、新学術領域「細胞運命制御」班会議、平成23年5月31日 - 6月1日、軽井沢
13. 星居孝之：急性骨髄性白血病細胞の増殖と幹細胞維持における mTOR 複合体1 (mTORC1) の機能解析、新学術領域「細胞運命制御」若手の会、平成23年9月23-25日、軽井沢
14. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: "Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1" USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop, February 24-27, 2011, Hayama.
15. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: "Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1" The 9th Stem Cell Research Symposium, May 13-14, 2011, Tokyo.
16. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: "Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1" The 6th International Symposium of Institute Network, June 9-10, 2011, Tokyo.
17. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: "Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1" 日本分子生物学会 第11回春季シンポジウム、平成23年5月25-26日、金沢。

＜外部資金＞

公的資金

1. 平尾敦：基盤研究（B）「細胞老化・寿命制御シグナルによる白血病幹細胞の発生・維持・分化」 4,300千円
2. 平尾敦：新学術領域研究癌幹細胞「がん幹細胞性獲得・維持機構とニッチシグナルのクロストーク」 7,000千円
3. 平尾敦：挑戦的萌芽研究 「マルチオミクス解析システムによる白血病幹細胞分化制御機構の解明」 3,100千円
4. 平尾敦：次世代がん研究戦略推進プロジェクト「幹細胞ストレス応答シグナル制御によるがん根治療法の開発」 35,000千円
5. 星居孝之：若手研究（B）「mTOR 複合体1による正常造血幹細胞・白血病幹細胞

胞制御機構の解明」1,500 千円

6. 星居孝之：新学術領域「細胞運命制御」「mTOR 複合体 1 を介した細胞分化制御機構の解明」1,700 千円
7. 田所 優子：若手研究(B)「細胞内ATP調節による造血幹細胞制御機構の解明」1,600 千円
8. 大塩貴子：特別研究員奨励費「プリンヌクレオチド合成経路によるがん幹細胞の未分化維持機構の解明」1,000 千円

民間資金

1. 平尾 敦：平成22年度三菱財団自然科学研究助成「栄養代謝制御シグナルによる造血幹細胞制御機構の解明」8,000 千円
2. 田所 優子：第3回北陸銀行若手研究者助成金「造血幹細胞の運命決定を支配する微小環境（ニッチ）制御メカニズムの解明」550 千円

<共同研究>

学内

1. 脳腫瘍幹細胞解析：医学系研究科 脳神経外科 中田光俊、浜田潤一郎

学外

2. 白血病幹細胞におけるFOXOの役割解析：国立長寿医療センター 本山昇
3. 脳腫瘍幹細胞解析：東京大学大学院医学系研究科脳神経外科 藤堂具紀
4. 脳腫瘍幹細胞解析：慶應義塾大学医学部 佐谷秀行
5. 脳腫瘍幹細胞解析：オハイオ州立大学 中野伊知郎
6. マルチオミクス解析：慶應義塾大学先端生命科学研究所 曾我朋義、杉山直之
7. 細胞老化とがん幹細胞：癌研究会癌研究所 原英二
8. インシリコ創薬：九州工業大学 青木 俊介
9. 蛋白結晶構造解析：大阪府立大学 木下誉富

腫瘍遺伝学研究分野

<研究スタッフ>

教授	大島 正伸	大学院生(博士)	孔 丹
助教	石川 智夫		鞠 小麗
助教	大島 浩子	大学院生(修士)	柴野 好美
特任助手	直井 国子(マウス組織バンク)	学部生(5年)	杉森 慎
技能補佐員	渡邊 真奈美		
技術補佐員	津田 理子		

<研究概要>

消化管がんの発生・悪性化過程では、慢性炎症あるいは自然免疫反応により炎症性微小環境が形成され、腫瘍細胞の増殖に関与していると考えられている。Wnt活性化、および PGE₂ 依存的炎症反応の相互作用により胃がんを発生するマウスモデル (*Gan* マウス) は、分子発生機序と腫瘍組織の遺伝子発現変化から、ヒト胃がんを外挿したモデルである。当分野では、*Gan* マウスを用いた実験を中心に、腫瘍組織における炎症性微小環境の形成機序および発がんにおける役割の解明を目指して研究を進めている。

<2011 年度の成果・進捗状況>

(1) 炎症性微小環境形成における細菌感染およびサイトカインの役割

Gan マウスを完全無菌環境で飼育すると胃がん発生が顕著に抑制され、無菌飼育した *Gan* マウスに常在菌を再感染させると、胃がん発生が誘導された。無菌化状態では、腫瘍組織内へのマクロファージ浸潤が顕著に抑制され、*in vitro* の実験においても LPS 刺激と PGE₂ 受容体シグナルの相互作用により CCL2 および CCL8 の発現がマクロファージで誘導されることを明らかにした。さらに CCL2 が胃がん組織へのマクロファージ浸潤に関与していることを、*Gan* マウスへの中和抗体投与実験によって証明した。したがって、PGE₂ 経路が腫瘍組織での炎症反応を誘導していると考えられていたが、PGE₂ と細菌感染刺激の相互作用が炎症性微小環境を形成することを明らかにした (*Gastroenterology*, 2011)。

Gan マウス胃がん組織の炎症性微小環境では、TN- α や IL-6 の発現が誘導され、それぞれ下流で活性化する転写因子、NF- κ B や Stat3 が活性化している。これらの経路による発がんへの影響を解明する目的で、*Gan* マウスと TNF- α 遺伝子ノックアウトマウスの交配により複合マウスを作製し、胃がん発生への影響を解析した。これまでの結果、TNF- α 遺伝子の欠損により腫瘍形成の抑制を観察している。来年度に解析を継続する。

(2) 炎症により発現抑制される「がん抑制 microRNA」の解析

microRNA (miRNA) は約 20 塩基の単鎖 RNA からなる小分子であり、特定の mRNA の 3'UTR 配列に結合して翻訳阻害により遺伝子発現を制御する。がん遺伝子やがん抑制遺伝子を標的とする miRNA は、それぞれがん抑制またはがん促進に作用する。そこで、当研究室のモデルシステムを用いて、炎症反応により発現変化するがん関連 microRNA の探索を行なった。その結果、*Gan* マウス胃がんでは炎症反応依存的に oncogenic microRNA (miR-21, miR-155 など) の発現が上昇し、逆に tumor suppressor microRNA (miR-7, miR-145 など) の発現は低下した。詳細な解析により、ヒト胃がん組織でもサイトカイン発現量と逆相関して miR-7 の発現が抑制されていることを明らかにし、炎症が miR-7 発現を低下させることを明らかにした。さらに miR-7 発現は胃がん細胞の腫瘍原性を抑制することを示した。miR-7 発現は胎仔期の組織で誘導されており、成熟にともなって低下することから、分化誘導に関与する遺伝子を標的としている可能性が示唆された。以上の結果から、炎症性微小環境では分化誘導・がん抑制作用のある miR-7 発現が低下し、それが発がん促進に関与していると考えられた (*Oncogene*, 2012 *in press*)。

(3) 上皮細胞の腫瘍化(異形性)を誘導する Wnt 標的因子の解析

Wnt 活性化は消化管上皮細胞の腫瘍化に関与する。病理組織学的には Wnt 活性化は、上皮細胞を形態的に未分化な特徴を有する異形性変化を誘導する。これまでに約 80 個の Wnt 標的遺伝子が報告されているが、異形性変化を誘導する遺伝子は特定されていない。そこで、炎症反応に依存せずに *Gan* マウスで発現誘導する遺伝子群について、培養細胞を用いたスクリーニングを実施した結果、Wnt 依存的に発現誘導する複数の転写因子を特定した。一方で、SV40 T 抗原遺伝子トランスジェニックマウスから、不死化した正常胃上皮細胞株の樹立に成功した。今後、樹立した正常胃上皮細胞を用いて、候補となった Wnt 標的遺伝子による未分化性維持機構についての解析を行なう。

<今後の計画>

『発がんにおける炎症反応の役割の解明』を、研究の重要な柱として推進する。そのために、*Gan* マウスとサイトカイン、自然免疫関連分子等の遺伝子変異マウスとの交配実験、骨髄移植実験を昨年度から実施しており、来年度はそれらのマウスの解析を中心に研究を遂行する。また、Wnt に依存しない胃がんモデルの開発のため、異なるがん抑制遺伝子欠損マウスと胃炎モデルマウスの交配実験を進めており、来年度以降に解析を行なう。また、これまで胃がんを研究の中心として来たが、昨年度から *Apc* 遺伝子変異および AOM/DSS モデルマウスを用いた腸管腫瘍発生における炎症性微小環境解明を目指した研究を平行して進めており、来年度はこれらのマウスを用いて胃腸双方の腫瘍組織解析を行なう実施する。

< 発表論文 >

(腫瘍遺伝学研究分野主体)

1. Kong D, Piao YS, Yamashita S, Oshima H, Oguma K, Fushida S, Fujimura T, Minamoto T, Seno H, Yamada Y, Satou K, Ushijima T, Ishikawa T, and Oshima M. Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric tumor cells. *Oncogene*, 2012, in press.
2. Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, van Rooijen N, Ishikawa T, and Oshima M. Prostaglandin E₂ signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology* 140: 596-607, 2011.
3. Oshima H, Popivanova BK, Oguma K, Kong D, Ishikawa T, and Oshima M. Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E₂ receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis. *Cancer Sci* 102: 713-719, 2011.
4. Oshima H, and Oshima M. The inflammatory network in the gastrointestinal tumor microenvironment: Lessons from mouse models. *J Gastroenterol* 2012, in press. [Review]

(共同研究)

1. Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H, Aoki K, Hosogi H, Sakai Y, Hashida H, Takabayashi A, Sasaki M, Robine S, Itoh K, Yoshioka K, Kakizaki F, Kitamura T, Oshima M, and Taketo MM. Suppression of colon cancer metaplasia by Aes through inhibition of Notch signaling. *Cancer Cell*, 19: 125-137, 2011.
2. Ishimoto T, Nagano O, Yae T, Tamada M, Motohara T, Oshima H, Oshima M, Ikeda T, Asaba R, Yagi H, Masuko T, Shimizu T, Ishikawa T, Kai K, Takahashi E, Imamura Y, Baba Y, Ohmura M, Suematsu M, Baba E, and Saya H. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of xc⁻ and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell*, 19: 387-400, 2011.
3. Kaneda A, Fujita T, Anai M, Yamamoto S, Nagae G, Morikawa M, Tsuji S, Oshima M, Miyazono K, and Aburatani H. Activation of Bmp2-Smad1 signal and its regulation by coordinated alteration of H3K27 trimethylation in Ras-induced senescence. *PLoS Genetics*, 7: e1002359, 2011.

< 日本語総説・著書 >

1. 大島 正伸: 炎症反応による発癌促進のメカニズム. *実験医学*, 29: 242-248, 2011.
2. 大島 正伸: COX-2/PGE₂ 経路と発がん. *実験医学*, 29: 1599-1604, 2011.
3. 大島 正伸: 消化器がん発生における慢性炎症の役割. *医学のあゆみ*, 236: 267-270,

2011.

4. 大島 正伸: 癌と炎症. **血管医学**, 12: 67-72, 2011.
5. 大島 正伸: 炎症とがん—最新の知見・総論—. **侵襲と免疫**, 20: 128-134, 2011.
6. 大島 正伸: 消化管(胃・腸管). **疾患モデルマウス表現型解析指南** (中山書店), 175-180, 2011.

<国際学会・シンポジウム> (*発表者)

1. *Oshima M: Prostaglandin E₂-associated inflammation and bacterial infection in gastric tumorigenesis. **1st Internal Symposium on Carcinogenic Spiral**, (Tokyo) Feb 1-3, 2011.
2. *Oshima H, Kong D, Ishikawa T, and Oshima M: Downregulation of tumor suppressor microRNA in inflammatory microenvironment. **1st Internal Symposium on Carcinogenic Spiral**, (Tokyo) Feb 1-3, 2011.
3. Oshima H, and *Oshima M: COX-2/PGE₂ signaling and infectious stimulation in mouse gastric tumorigenesis. **9th International Gastric Cancer Congress (IGCC)**, (Seoul, Korea) Apr 21-23, 2011.
4. *Oshima M: Mouse models of gastric cancer by Wnt activation and PGE₂ induction. **4th Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium**, (Singapore) July 4-5, 2011.
5. *Oshima M: TNF- α and inflammatory responses in mouse gastric tumorigenesis. **23th Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology**, (Seoul, Korea) Oct 6-7, 2011.
6. *Oshima M: TNF- α and infectious stimulation in gastric tumorigenesis. **1st International Scientific Coordination Network (ISCN) <France-Japan>**, (Montpellier, France) Nov 22-25, 2011
7. *Ishikawa T, and Oshima M: Effects of inflammatin on the epithelial differentiation and tumorigenesis. **16th Japan-Korea Cancer Research Workshop**, (Sapporo) Dec 9-10, 2011
8. *Oshima M: Inflammatory-associated promotion of gastric tumorigenesis. **9th Japan-China Cancer Research Workshop**, (Shanghai, China) Dec 22-23, 2011

<国内学会・シンポジウム> (*発表者)

1. *Oshima H, Kong D, Ju XiaoLi, and Oshima M: Inflammatory microenvironment by cooperation of PGE₂ and bacterial infection in mouse gastric tumors. 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム/金沢国際がん生物学シンポジウム(金沢) May 25-26, 2011.
2. *Kong D, Ju XiaoLi, Oshima H, Ishikawa T, and Oshima M: Inflammatory

microenvironment by cooperation of PGE₂ and bacterial infection in mouse gastric tumors. 同上(金沢) May 25-26, 2011.

3. *Ju XiaoLi, Kong D, Ishikawa T, Ito K, Ito Y, and Oshima M: Analysis of the role of RUNX3 in mouse models for gastric tumorigenesis and gastric cancer cell lines. 同上(金沢) May 25-26, 2011.
4. *Kong D, Ju XiaoLi, Oshima H, Ishikawa T, and Oshima M: Inflammatory microenvironment by cooperation of PGE₂ and bacterial infection in mouse gastric tumors. 同上(金沢) May 25-26, 2011.
5. *大島 正伸: 炎症性微小環境と消化管発がん. 第 1 回「がん微小環境」公開ワークショップ(東京) June 17, 2011. (特別講演)
6. *Oshima M: Inflammatory responses in gastric cancer development. *70th Annual Meeting for Japanese Cancer Association*, (Nagoya) Oct 3-5, 2011. [日本癌学会学術総会]
7. *Ishikawa T, and Oshima M: Cox-2 deletion in myeloid and endothelial cells, but not in epithelial cells, exacerbates murine colitis. *70th Annual Meeting for Japanese Cancer Association*, (Nagoya) Oct 3-5, 2011. [日本癌学会学術総会]
8. *Oshima H, and Oshima M: Inflammatory responses and TNF- α in mouse gastric tumorigenesis. *70th Annual Meeting for Japanese Cancer Association*, (Nagoya) Oct 3-5, 2011. [日本癌学会学術総会]

<外部資金>

科学研究費補助金

新学術領域研究:(研究代表者:大島正伸, 研究分担者:大島浩子、石川智夫)

「上皮細胞腫瘍化と炎症反応の相互作用による消化管発がん機序」 24,300,000 円

基盤研究(B):(研究代表者:大島 正伸)

「COX-2/PGE₂経路と炎症による胃癌発生促進機序の研究」 4,100,000 円

基盤研究(C):(研究代表者 大島 浩子)

「SOX17の発現変化による Wnt 活性制御が消化管腫瘍悪性化に及ぼす影響」 1,000,000 円

研究活動スタート支援:(研究代表者:石川 智夫)

「マウス消化器がんモデルを用いた悪性化・転移機構の探索」 1,160,000 円

第3次対がん総合戦略研究事業[厚生労働省](研究分担者:大島 正伸)

「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構および感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究(研究代表者:筆宝 義隆)」 5,000,000 円

重点戦略経費[中核的教育研究拠点形成](研究代表者:大島 正伸) 750,000 円

「新規がんモデルシステムと次世代バイオインフォマティクスの連携による発がん制御機構」

武田科学振興財団 医学系研究奨励継続助成(研究代表者:大島 浩子)

「胃がん発生に関与する PGE₂ 受容体シグナル作用の研究」 3,000,000 円

<共同研究>

(腫瘍遺伝学研究分野主体で実施する共同研究)

金沢大学がん進展制御研究所: 源 利成(学内)

「胃がん組織における microRNA 発現変化の解析」

シンガポール国立大学: 伊藤 嘉明 / 長崎大学 伊藤 公成

「胃がん発生における Runx3 と炎症反応との相互作用」

国立がん研究センター研究所: 牛島 俊和

「慢性炎症反応を起こしたマウス胃粘膜におけるエピジェネティック解析」

東京大学医学研究科: 畠山 正則

「PGE₂ 依存的炎症とピロリ菌由来因子による胃がん発生促進機構の研究」

東京大学医学研究科: 谷口 維継

「炎症発がんにおける自然免疫シグナルの役割」

(相手先研究室主体で実施する共同研究)

金沢大学がん進展制御研究所: 須田 貴司 / 今村 龍(学内)

「胃がん組織炎症性微小環境における自然免疫の関与」

慶応義塾大学先端医科学研究所: 佐谷 秀行

「消化器がんにおける CD44 の発現意義および治療抵抗性の分子機構」

国立がん研究センター研究所: 大木 理恵子

「消化器がんの悪性化におけるがん抑制遺伝子 p53 の役割」

東京大学医科学研究所: 清木 元治

「胃がん発生における MT1-MMP、MT1-MMP 関連因子の研究」

大阪大学生命機能研究科: 月田 早智子

「クローデインと胃癌・胃炎」

北海道大学遺伝子病制御研究所: 地主 将久

「感染、炎症発癌に寄与する自然免疫と感染因子とのクロストークの分子免疫学的研究」

東北大学加齢医学研究所: 佐藤 靖史

「胃がん組織における血管新生因子の発現制御と役割」

Monash Institute of Medical Research, Australia: Brendan Jenkins

“Infection and inflammation-associated regulation of gastric epithelial differentiation and proliferation”

腫瘍分子生物学研究分野

<研究スタッフ>

教授：高橋智聡、 助教：木戸敬治 Shamma Awad
博士研究員：北嶋俊輔 佐々木信成 河野晋、 博士課程大学院生：村中勇人
技能補佐員：鈴木美砂 永谷直子、 JICA 研修員 (7/19 - 9/24) Raquel B. Haga

<研究概要>

臨床的レリバンスが豊富ながん遺伝子・がん抑制遺伝子を変異させた細胞やマウスを中心に、シンプルで分子生物学的・遺伝学的な解析がしやすい *in vivo*・*in vitro* がんモデル系を組み立て、発がんや転移、がん幹細胞等の悪性形質を克服するための標的になる新規パスウェイを探索する。本年度は特に、様々ながん腫のプログレーションにおいて高頻度に観察される Rb 蛋白質不活性化の未知の作用に焦点をあてた。

<2011 年度の成果、進行状況と今後の計画・展望>

1. Rb による epigenetic 制御

細胞によるが、Rb 不活性化による腫瘍悪性進展は DNA 損傷応答とそれに続く細胞老化によって拮抗される。Rb 単独欠損細胞では、しばしば p16^{Ink4a} 蛋白質のレベルが高い。この機構は、がん進展における Rb の重要な作用を示唆するかもしれない。Rb-ATM 二重欠損マウスに生じる C 細胞腫は細胞老化を回避し高度に悪性化することを昨年報告した。Rb 不活性化により様々な経路(Mad2, BRCA1, cohesin, hyper-replication, Ras, ROS 等)を介してリン酸化された ATM が DNMT1(維持的 DNA メチル基転移酵素)と複合体を形成、TIP60 による DNMT1 へのアセチル基転移とこれに続いて UHRF1(E3 ligase)によって開始されるユビキチン化を促進することがわかった。これによって DNMT1 蛋白質が減る為に、Ink4a のプロモーター領域の DNA メチル化が細胞分裂ごとに漸次減少し、p16^{Ink4a} の発現が上昇する。最後の問題は、pRb-HDAC 複合体がその脱アセチル基活性によって積極的に DNMT1 の翻訳後修飾に関わるか、そして、Ink4a 以外に Rb のステータスに依存して epigenetic に変動する遺伝子座があるかである。pRb は DNMT1 を始め様々なクロマチン修飾因子と結合することが知られるが、それが具体的にどのような遺伝子群を支配するのか不明であった。この経路を解くことによって、Rb による epigenetic 制御機構の一端が垣間見えると考ええる。

2. Rb による細胞内シグナル・代謝制御

Rb 不活性化が AKT^{Ser473} およびその標的群のリン酸化を Rictor 依存的に亢進した。Rb 不活性化はまた、多様な PKC ファミリーの活性を亢進する。この現象の機序を探索している。ひとつの考えは、Rb による脂質代謝の制御である。Rb 発現によっても細胞周期に影響のない系を用いて Rb 標的をマイクロアレイ-KEGG 解析したところ、コレステロールと脂肪酸生合成経路に集中的に落ちた。以前これを E2F-1,3 による SREBP 転写制御という図式で説明したが、機序はさらに複雑のようである。形質膜に供給される脂質の量的・質的变化は、これらのシグナルに影響しておかしくない。まずは、Rb のステータスによって、細胞

内の代謝(脂肪酸、コレステロール、グルタミン酸依存性、酪酸排泄、いわゆるメタボローム、等々)がどのように変化するのかを慎重に検討している。また、**Rb-Srebp-1 DKO** マウスを作製し、遺伝学的な解析も開始した。一方、腫瘍特異的な代謝異常、すなわち、好氣的解糖系と脂肪酸合成亢進における **p53** と **Rb** の協調作用に注目している。前者を **p53** が制御することが近年大きな注目を浴びている。我々は後者を **Rb** が制御すると考えている。脂肪酸合成に必要な炭素源は解糖系である。従来 **ARF** を介する **apoptosis** 制御によって結びつけられてきた二つの重要ながん抑制遺伝子が、がん特異的な代謝制御においても協調しているかもしれない。近年、**E2F** が、酸化的リン酸化に関わる多くの遺伝子の発現制御に関わることも報告され (**E2F-1** 欠損マウスは太らない)、治療標的としてのがん特異的な代謝経路に大きな魅力を感じている。代謝経路を阻害する薬剤がすでに多数存在することも大事である。

3. インビトロがん幹細胞モデル

Rb ヘテロ型マウスに生じる **C** 細胞腺腫は、**N-ras**, **Ink4a**, **Arf**, **Suv39h1**, **ATM**, **p53** のいずれを欠くバックグラウンドでも高度に悪性化する。中でも、**p53** ホモ型欠損腫瘍は神経内分泌系統からの脱分化が著明で、*in vitro* 培養において非常に効率よく幹細胞様スフィアを形成する。ところが、**p53** ヘテロ型欠損腫瘍は、中程度の分化度を示し、スフィア形成能はない。さらに、**Rb-p53** 両欠損 **MEF** は、スフィアを形成する上に、褐色脂肪細胞(**BAT**)への分化能が付加されることを見出した。昨年度は、**Rb-N-ras** 欠損 **p53** 変異 **MEF** が、スフィア形成能や **ES** 特異的な遺伝子の発現誘導を示し、ヌードマウス精巣ニッチ中で奇胎腫様の腫瘍を形成することも示した。**Rb** の再構成は、この振る舞いに特異的に拮抗する。**Rb** 欠損も、**p53** 欠損も、それぞれ、**iPS** 細胞誘導効率を上昇させる。我々の作製した細胞由来のスフィアでは、**Rb-p53** 依存的な **ES** 細胞特異的な遺伝子群の発現誘導が検出される。**Rb** と **p53** による **Nanog** 遺伝子の **epigenetic** 制御がこの現象のキーのひとつになるのではないかと考えている。さて、ヒトがんのがん幹細胞は、単離が困難なうえに、不安定で、患者ごとに異なる。このことが、**unbiased** な解析あるいは **high-throughput** な標的薬開発を遅らせている。臨床癌との距離が遠いのは承知しているが、ヒト癌と似通ったデフェクトを持ち、幹細胞らしい振る舞いをするこの細胞系をがん幹細胞のシンプルモデルとして扱ってみることにした。まずは、**FDA-approved drug library** や標準阻害剤キット等を利用し、スフィア形成に拮抗する、あるいは、スフィア形成細胞由来の二次クローンに特異的に細胞傷害性を示す化合物をスクリーニングしてみる。すぐに応用できる薬剤が見つかるとは期待していないが、遺伝学的背景と薬効の相関をきわめてとりやすいこのような系ならば、**Rb** あるいは **p53** 不活性というコンテキストで「特別な意味を持つ」分子標的に出会うこともあり得るであろう。一方、前項の代謝制御の見地から、様々な脂質生合成拮抗薬のスフィア形成に与える影響をテストしたところ、血中コレステロールを下げる薬剤である **statin** 類が、ユニークな活性を示した。近年、「**NAD** ワールド」等の新語によって象徴されるように、細胞内の代謝産物の量的変動が、様々なクロマチン修飾因子の活性に影響することが知られつつある。がん抑制遺伝子-代謝-**epigenetics**-がんの幹細胞様振る舞いという見地からさらなる探索を進める。

<研究業績>

(発表論文)

研究室主体

Kitajima S, Miki T, Takegami Y, Kido Y, Noda M, Hara E, Shamma A, Takahashi C.
Reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs interferes with epidermal
growth factor receptor signaling. *Oncogene* 30(6): 737-750, 2011.

(総説)

高橋智聡「Ras シグナル制御と発癌」実験医学 増刊 「秒進分歩する癌研究と
分子標的治療」Vol.29-No.2, p20-25, 2011 原英二、平尾敦、矢野聖二、佐谷秀行
編 羊土社刊

北嶋俊輔、高橋智聡「インビトロがん幹細胞モデル」実験医学 増刊 「がん幹
細胞-ステムネス、ニッチ、標的治療への理解」Vol.29-No.20, p203-209, 2011 須
田年生編 羊土社刊

(学会発表)

高橋智聡 レチノブラストーマ遺伝子研究から見えるがんの進展制御
全国共同利用・共同研究「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」
認定記念シンポジウム 平成 23 年 4 月 21 日 (がん進展制御研究所)

Takahashi C The Rb-Ras pathway in malignant progression. 日本分子生物学会第
11 回春季シンポジウム・金沢国際がん生物学シンポジウム 平成 23 年 5 月 25
日 (金沢)

Shamma A, Takahashi C. DNMT1 links DNA damage response and cellular
senescence during Rb-deficient tumorigenesis. 日本分子生物学会第 11 回春季シン
ポジウム・金沢国際がん生物学シンポジウム 平成 23 年 5 月 26 日(金沢)

Kitajima S, Takahashi C. Reversion-inducing cystein-rich protein with Kazal motifs
(RECK) interferes with Ras signaling. 日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウ
ム・金沢国際がん生物学シンポジウム 平成23年5月26日 (金沢)

高橋智聡 The Rb-Ras pathway in malignant progression. 研究所ネットワーク国
際シンポジウム 平成 23 年 6 月 10 日 (東京)

高橋智聡 複合変異マウスによるヒトがんの理解とモデル化 第29回日本ヒト細胞学会学術集会 平成23年8月21日 (富山)

高橋智聡、北嶋俊輔、木戸敬治、Shamma A. The Rb-Ras pathway in malignant progression - non-canonical functions of pRb. 第70回日本癌学会学術総会 平成23年10月3日 (名古屋)

Shamma A., Takahashi C. DNMT1 links DNA damage response and cellular senescence during Rb-deficient tumorigenesis. 第70回日本癌学会学術総会 平成23年10月5日 (名古屋)

高橋智聡 がん幹細胞標的薬探索のための in vitro がん幹細胞モデル系の開発
アステラス病態代謝研究会研究報告会 平成23年10月15日 (東京)

Takahashi C., Kitajima S. The RB-SREBP nexus where RB meets cell signaling and lipid metabolism. Second International Rb Meeting 平成23年11月17日 (Toronto, Canada)

Kitajima S., Muranaka H., Sasaki N., Kido Y., Takahashi C. The RB-SREBP nexus where RB meets cell signaling and lipid metabolism. Second International Rb Meeting 平成23年11月18日 (Toronto, Canada)

Kitajima S., Kido Y., Muranaka H., Sasaki N., Kohono S., Takahashi C. The RB-SREBP signaling axis revealed by Rb composite knockout mouse studies. 第34回日本分子生物学会年会 平成23年12月14日 (横浜)

<外部資金>

高橋智聡：

最先端・次世代研究開発支援プログラム 助成金 5,300 万円

ノバルティス 研究奨励金 100 万円

第一三共生命科学研究振興財団 研究助成金 100 万円

北國がん基金 助成金 100 万円

Shamma Awad：

科学研究費補助金 基盤 C 60 万円

北嶋俊輔：

科学研究費補助金 若手 B 200 万円

<共同研究>

金沢医科大学 岡崎俊朗博士 「SMS 抑制による細胞死誘導シグナル増強を介した Rb 遺伝子欠損マウスにおけるリンパ腫発症機構の制御」

筑波大学人間総合科学研究科 島野仁博士 「がん幹細胞の脂質代謝における Rb がん抑制遺伝子と SREBP-1 遺伝子」

サンパウロ大学薬学部 Silvy Maria-Engler 博士 「Function of RECK in cell migration」

小野薬品工業株式会社筑波研究所 多田秀明博士、林昭夫博士 「Rb がん抑制遺伝子による脂質代謝制御機構とその臨床的意義の解明」

スタンフォード大学 Julien Sage 博士 「Shh signal in neuroendocrine tumors」

Pontificia Universidad Católica de Chile Jaime Gutiérrez 博士 「Function of RECK in muscle dystrophy」

がん進展制御研究所 山本健一博士 「DNMT1 の翻訳後修飾」

がん進展制御研究所 松本邦夫博士 「細胞老化とがん浸潤」

がん幹細胞探索プロジェクト

<研究スタッフ>

准教授： 仲 一仁
助教： 大田 久美子
博士研究員： 松田 崇志
技能補佐員： 定免 由枝

<研究概要>

これまで、プロジェクト主催者 仲は、遺伝子染色体構築研究分野 平尾敦教授の指導の下、TGF- β -FOXO シグナルが慢性骨髄性白血病 (CML) 幹細胞の治療抵抗性に必須な役割を担うことを報告した (Naka *et al.*, Nature 2010).

当研究プロジェクトは、2011 年 2 月、内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラムの採択に伴い、設置された。現在、1) TGF- β -FOXO シグナルによる CML 幹細胞の治療抵抗性メカニズムの解明、2) 本メカニズムを標的とする治療薬の開発、3) 固形がんのがん幹細胞治療への応用を目的とした研究を進めている。

<2011 年度の主な研究成果と、今後の方向性>

1) TGF- β -FOXO シグナルによる CML 幹細胞の制御機構 (担当：大田、仲)

① FOXO の上流の制御メカニズム

【目的】CML 幹細胞の治療抵抗性メカニズムを解明するため、TGF- β シグナルによる FOXO の活性化メカニズムを解明する。

【本年度成果】CML 幹細胞において、FOXO の上流の制御に関わるシグナル伝達機構の解析を行った。その結果、CML 幹細胞では、PI3K p85, PDK1 のリン酸化状態が低下していることが明らかとなった。

【今後の方向性】最近、FOXO の活性化が急性骨髄性白血病 (AML) 幹細胞でも報告され (Sykes *et al.*, Cell 2011), がん幹細胞における共通の制御メカニズムの存在が示唆される。今後、上記の CML 幹細胞における FOXO 活性化メカニズム、並びにこのメカニズムの制御における TGF- β シグナルの関与について検討する。また、これらの制御メカニズムを標的とする治療薬の開発を試みる。

② TGF- β -FOXO の下流の転写標的遺伝子の検討

【目的】CML 幹細胞の治療抵抗性の制御に関わる TGF- β -FOXO の転写標的遺伝子を特定する。

【本年度成果】cDNA マイクロアレイ解析により明らかになった TGF- β -FOXO 標的

候補遺伝子について、CML 幹細胞における発現，レポーター解析，ChIP 解析を開始した。

【今後の方向性】引き続き，候補遺伝子の解析を行う。TGF- β -FOXO 標的遺伝子が明らかになった場合，shRNA によるノックダウンやノックアウトマウスを用いて CML 幹細胞の治療抵抗性における役割を明らかにする。

2) TGF- β -FOXO シグナルを標的とする治療薬の検討 (担当：定免，仲)

【目的】 TGF- β -FOXO シグナルを標的とする CML 幹細胞の治療薬を開発する。

【本年度成果】マウス CML 幹細胞を用いて，TGF- β -FOXO シグナルを標的とする治療薬の検討を行った。その結果，*in vitro* でマウス CML 幹細胞のコロニー形成能を抑制できる新規候補化合物を見いだした。

【今後の方向性】ヒト CML 幹細胞に対する候補化合物の抑制効果を検証する。

3) 固形がんのがん幹細胞の治療への応用 (担当：松田，仲)

【目的】CML 幹細胞の解析により明らかになった TGF- β -FOXO シグナルによる治療抵抗性メカニズム，並びにこのメカニズムをターゲットとする治療薬が固形がんのがん幹細胞治療にも応用可能か検討する。

【本年度成果】マウス乳がんモデル MMTV-PyMT マウスから乳がん幹細胞の純化を試みた。この乳がん幹細胞 (CD24⁺Lin⁻細胞)をレシピエントマウスの乳腺脂肪組織へ移植し，二次腫瘍の発症に成功した。次に，この乳がん幹細胞への GFP 遺伝子導入を試みた。その結果，低酸素環境下で乳がん幹細胞を培養し，遺伝子導入を行うことで，GFP 遺伝子導入乳がん幹細胞の移植に成功した。

【今後の方向性】マウス乳がん幹細胞への FOXO ドミナントネガティブ変異体の導入を行い，乳がん幹細胞の自己複製能の維持，EMT，転移における FOXO の役割を解析する。

<発表論文>

原著論文

(研究室主体)

なし

(共同研究)

Muraguchi T., Tanaka S., Yamada D., Tamase A., Nakada M., Nakamura H., Hoshii T., Ooshio T., Tadokoro Y., Naka K., Ino Y., Todo T., Kuratsu J., Saya H., Hamada J., and Hirao A. (2011) Suppression of glioma-initiating cell self-renewal by NKX2.2. **Cancer Res.**

総説

1. Naka K., Hoshii T., Tadokoro Y., and Hirao A. (2011) Molecular Pathology of Tumor-initiating Cells: Lessons from Philadelphia-positive leukemia **Pathology International**. 61(9) 501-508. PMID: 21884299
2. Naka K., and Hirao A. (2011) Maintenance of genomic integrity in hematopoietic stem cells. **International Journal Hematology**. 93 (4): 434-439. PMID: 21384097
3. 仲 一仁, 癌幹細胞のバイオマーカー, **Frontiers in Gastroenterology**, 17(1),70-76, 2012.
4. 仲 一仁, 平尾 敦, 慢性骨髄性白血病のCSC, **バイオクリニカ**, 26(6): 44- 48, 2011.
5. 仲 一仁, 平尾 敦, CML 幹細胞の制御メカニズム, **Annual Review 血液 2011**, 中外医学社, 8-13, 2011.
6. 仲 一仁, 平尾 敦, がんの“幹細胞らしさ”と治療抵抗性のメカニズム, 秒進分歩する癌研究と分子標的治療, **実験医学増刊**, 羊土社, 29(2), 132-139, 2011.

<学会発表>

1. 仲 一仁, 「がん幹細胞の治療抵抗性メカニズム」, 神戸大学第35回膜生物学GCOE 学術講演会, 平成23年11月11日, 神戸市

一般対象

1. 仲 一仁, 市民公開講座「幹細胞とがん」, 平成23年5月17日, 金沢市
2. 仲 一仁, 「金沢大学 まちなか サイエンスセミナー」, 平成23年12月23日, 金沢市

<外部資金>

公的資金

仲 一仁: 内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム
「抗がん剤抵抗性がん幹細胞をターゲットとする革新的がん治療戦略」
平成 22-25 年度総額 直接経費 118,000 千円, 間接経費 35,400 千円

仲 一仁: 新学術領域 「がん微小環境ネットワークの統合的研究」
総括班員 (直接経費 なし)

民間資金

1. 仲 一仁: 第 43 回 (2011 年度)内藤記念科学奨励金研究助成
「CML 幹細胞の治療抵抗性を制御する TGFβ-FOXO 標的遺伝子の解明」
3,000 千円
2. 仲 一仁: 公益信託 日本白血病研究基金研究助成事業・荻村孝特別研究賞
「チロシンキナーゼ阻害薬抵抗性の CML 幹細胞を標的とした治療薬の開発」
1,500 千円
3. 仲 一仁: 財団法人 安田記念医学財団 癌研究助成
「TGFβシグナルによる CML 幹細胞の治療抵抗性機構の解明」 2,000 千円

<共同研究>

学内

1. CML 幹細胞の治療抵抗性メカニズム：遺伝子染色体構築 平尾敦
2. CML 幹細胞の自己複製機構：分子生体応答 馬場智久, 向田直史
3. CML 幹細胞の自己複製機構：医学系研究科 小児科 西村良成

学外

1. CML 幹細胞の維持機構：東京医科歯科大学 佐藤卓 樗木俊聡
2. CML 幹細胞の維持機構：秋田大学 伊藤貢 田川博之
3. 乳がん幹細胞の維持機構：慶応義塾大学 甲斐千晴 佐谷秀行
4. 乳がん幹細胞の維持機構：神戸大学 下野洋平 高井義美
5. Foxo3a シグナルの役割：国立長寿医療センター研究所 本山昇
6. TGFβシグナルの役割：CHA Cancer Institute, CHA University (Korea)
大島章 Seong-Jin Kim
7. TGFβシグナルの役割：理化学研究所 阿部高也 相沢慎一